

Aus dem Hygienischen Institut  
der Johannes-Gutenberg-Universität  
Mainz  
Direktor: Professor Dr. med. H. Kliewe

---

# **ZUR THERAPEUTISCHEN BEDEUTUNG DER REKTALEN TETRACYCLIN-APPLIKATION**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde  
der hohen medizinischen Fakultät  
der Johannes-Gutenberg-Universität  
Mainz

vorgelegt von  
Rosemarie Magin  
Zahnärztin  
Eppstein/Pfalz

1960



Aus dem Hygienischen Institut  
der Johannes-Gutenberg-Universität  
Mainz  
Direktor: Professor Dr. med. H. Kliewe

---

# **ZUR THERAPEUTISCHEN BEDEUTUNG DER REKTALEN TETRACYCLIN-APPLIKATION**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde  
der hohen medizinischen Fakultät  
der Johannes-Gutenberg-Universität  
Mainz

vorgelegt von  
Rosemarie Magin  
Zahnärztin  
Eppstein/Pfalz  
1960

Dekan: Prof. Dr. med. et. med. dent. M. HERRMANN  
Referent: Prof. Dr. med. Th. LAMMERS  
Korreferent: Prof. Dr. med. H. KLIEWE

Datum des Diploms 20. JULI 1960



Meiner Mutter  
in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

# INHALTSVERZEICHNIS:

## I. EINLEITUNG

## II. TETRACYCLINE UND IHRE APPLIKATIONSFORMEN

- 1.) Gewinnung und chemischer Aufbau
- 2.) Stabilität
- 3.) Wirkung
- 4.) Verabreichungsformen und Dosierung
  - a) die perorale Applikation
  - b) die intravenöse Applikation
  - c) die intramuskuläre Applikation
  - d) die rektale Applikation
- 5.) Diffusionsverhältnisse
- 6.) Exkretionsverhältnisse
- 7.) Nachteile üblicher Applikationsformen

## III. UNTERSUCHUNGEN BEI REKTALER ANWENDUNG VON TETRACYCLIN P

- 1.) Untersuchungsmethoden
- 2.) Untersuchungsergebnisse
  - a) Resorption von Tetr. P nach rektaler Anwendung
  - b) Exkretionsverhältnisse von Tetr. P nach rektaler Anwendung

## IV. DISKUSSION

## V. ZUSAMMENFASSUNG

## I. EINLEITUNG

Die perorale Applikation von Tetracyclin und anderen Breit-spektrum-Antibiotika stösst bei Kindern oft auf Schwierigkeiten. Hier ist die rektale Applikation vorteilhafter, die bis heute aber ausschliesslich beim Chloromycetin und nicht bei den Tetracyclinen üblich ist.

Durch die Ärzte der Kinderabteilung unserer Hals-Nasen-Ohren-Klinik wurde die Frage aufgeworfen, ob die rektale Applikation von Tetracyclinen nicht durch die Entwicklung des sogenannten Tetracyclin "P" möglich geworden ist, welches erheblich stärker als die übrigen Tetracycline resorbiert wird.

Um nun die Frage beantworten zu können, ob mit Tetracyclin P, ähnlich wie mit Chloromycetin-Suppositorien ein therapeutischer Effekt erzielbar ist, führten wir bei Kindern und auch Erwachsenen Untersuchungen über die Resorption, Diffusion und Exkretion von Tetracyclin P nach rektaler Applikation durch.

## II. TETRACYCLINE UND IHRE APPLIKATIONSFORMEN

### 1.) Gewinnung und chemischer Aufbau

Das erste Antibiotikum der Tetracyclin-Reihe mit breitem Wirkungsspektrum wurde bereits im Jahr 1944 von B. M.

D u g g a r entdeckt. Auf der Suche nach besseren

antibiotisch bzw. chemotherapeutisch wirkenden Naturstoffen prüfte er über 5000 Bodenproben aus aller Welt, bis er schliesslich auf eine goldgelb gefärbte Strahlenpilzkultur stiess, welche die Bezeichnung A-377 und später den Namen *Streptomyces aureofaciens* erhielt. Aus dieser *Streptomyces*-Kultur wurde das Aureomycin hergestellt, das, wie sich bald ergab, nicht nur, wie Penicillin, gegen grampositive Staphylokokken und Streptokokken wirksam war, sondern gegen eine grosse Anzahl grampositiver und gramnegativer Bakterien, Rickettsien und grösserer Viren. Ein weiterer Vorteil bestand darin, dass man Aureomycin per os applizieren konnte, während die bis dahin benutzten Antibiotika injiziert werden mussten (V o n d e r b a n k).

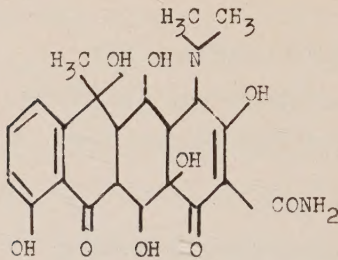
Wenig später wurde das dem Aureomycin chemisch nahe verwandte Terramycin gefunden und bald darauf die Grundsubstanz der beiden zuvor genannten antibakteriellen Wirkstoffe, das Tetracyclin.

Tetracyclin wurde von drei Forschergruppen unabhängig voneinander entdeckt. C o n o v e r und Mitarb. (1953) und B o o t h e und Mitarb. (1953) erhielten das Tetracyclin bei der katalytischen Hydrierung und Dechlorierung von Chlortetracyclin. M i n i e r i und Mitarb. (1953) gewannen es aus den Kulturflüssigkeiten einer aus einer Bodenprobe aus Texas stammenden Streptomyceten-Art. G o u r e v i t c h und seine Mitarbeiter (1955) erhielten Tetracyclin auf fermentativem

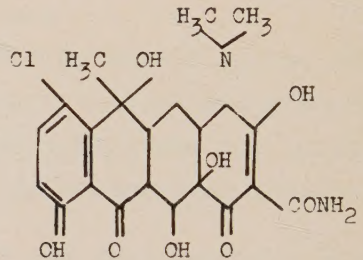
"eg aus *Streptomyces aureofaciens*.

Das bei unseren Versuchen verwendete Tetracyclin P entsteht durch Kombination von Tetracyclin mit Natriummetaphosphat im Verhältnis 250 : 380 mg (Preisler und Kaufmann).

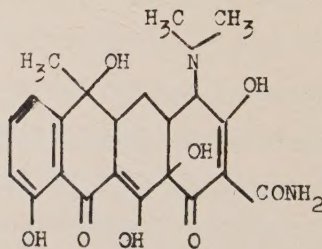
Vergleichen wir die Strukturformeln der drei Tetracycline miteinander, so können wir feststellen, dass sie sich sehr ähnlich sind. Allen gemeinsam ist das Naphthacen-gerüst als Grundkörper. Die Strukturformel von Tetracyclin unterscheidet sich von den Formeln der beiden anderen Derivate nur durch das Fehlen eines Hydroxyl- bzw. eines Chloratoms.



Terramycin  
(Oxytetracyclin)



Aureomycin  
(Chlortetracyclin)



Tetracyclin

Die Summenformel von Tetracyclin ist  $C_{22}H_{24}N_2O_8$ .

Trotz sehr naher struktureller Verwandtschaft unterscheiden sich die einzelnen Vertreter dieser Gruppe in verschiedenen Eigenschaften, wie IR-Spektrum, papierchromatographisches Verhalten und Verhalten gegenüber konzentrierter Schwefelsäure und weiterhin durch die Abbauprodukte bei Hydrolyse, Oxydation und Reduktion ( B ü c h i , J. und P e r l i a , X. ).

## 2.) Stabilität

Nach Untersuchungen von G s e l l und K e s s e l r i n g und von P u t n a m , H e n d r i c k s und W e l c h besitzt Tetracyclin grössere Löslichkeit, grössere Stabilität und stärkere Diffusion in Körper-Gewebe und -Flüssigkeiten als Chlor- und Oxytetracyclin. Das Tetracyclin ist in trockenem Zustand sowohl als freie Base als auch als Hydrochlorid sehr stabil und bei Zimmertemperatur mindestens 2 Jahre haltbar. Eine gesättigte wässrige Lösung von Tetracyclin hat einen pH-Wert von 3-7; Lösungen von Tetracyclin mit einem pH unter 2 verlieren allmählich ihre Wirksamkeit, ebenso solche mit einem pH-Wert über 7. Die Stabilität des Tetracyclins ist ausser vom pH-Wert auch von der Temperatur abhängig, bei der es aufbewahrt wird. So tritt bei einem pH von 7 und einer Temperatur von  $22^{\circ}$  erst nach 3 Tagen 50%ige Inaktivierung ein, während bei dem gleichen pH-Wert und einer Temperatur von  $37^{\circ}$  schon nach 24 Stunden 50%iger Wirksamkeitsverlust auftritt

( W a l t e r   u n d   H e i l m e y e r ).

### 3.) Wirkung

Wie bereits erwähnt umfasst das Wirkungsspektrum der Tetracycline eine grosse Anzahl grampositiver und gramnegativer Keime, Rickettsien und grössere Viren. Obgleich der Wirkungsbereich des Tetracyclins im grossen und ganzen mit dem des Chlor- und Oxytetracyclins übereinstimmt, können doch geringe Unterschiede in der Aktivität der drei Analogen festgestellt werden und sind bei der therapeutischen Anwendung zu berücksichtigen. So zeigt z.B. Aureomycin eine günstigere Hemmwirkung bei niedrigem pH (pH 6) als bei höheren pH-Werten und längerer Bebrütungsdauer und ist wirksamer gegen Staphylokokken und Enterokokken. Terramycin hat dagegen einen grösseren Effekt gegen *Ps. pyocyanea* und Tetracyclin gegen *E. coli*, Shigellen und *Proteus*. Es wirkt sehr gut auf die grampositiven und gramnegativen Kokken, auf *Salmonella*-, *Brucella*- und *Leptospiren*infektionen, auf Q-Fieber, Psittakose- und primäre Viruspneumonien ( G s e l i und K e s s e l r i n g ). Es ist allerdings nur wenig oder überhaupt nicht wirksam gegenüber *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Candida albicans*.

M i n i e r i   u n d   s e i n e   M i t a r b e i t e r   f a n d e n ,   d a s s   d i e   E m p f i n d l i c h k e i t   v o n   23   v e r s c h i e d e n e n   A r t e n   v o n   K e i m e n   z w i s c h e n   0,147   u n d   1,17    $\gamma$ /ccm   l i e g t ,   w ä h r e n d   d i e   G r u p p e   d e r   T y p h u s -   u n d   R u h r e r r e g e r   s o w i e   *Proteus*   u n d   *Aerobacter*

erst zwischen 2,34 und 3,12  $\gamma$ /ccm gehemmt werden  
( D i e h l , W. und M a r x , H. ).

Auch R e e d y , R a n d a l l und W e l c h haben die antimikrobielle Aktivität der Tetracycline gegenüber 338 koagulasepositiven Staphylokokkenstämmen und zahlreichen anderen Bakterienarten untersucht und über ihre Ergebnisse folgende Tabelle aufgestellt.

Tabelle 1):

| Bakterien      | Anzahl der Stämme | Anzahl und % der Stämme, die empfindlich sind gegen |       |                 |       |             |       |
|----------------|-------------------|-----------------------------------------------------|-------|-----------------|-------|-------------|-------|
|                |                   | Chlor-tetracyclin                                   |       | Oxy-tetracyclin |       | Tetracyclin |       |
|                |                   | Zahl                                                | Proz. | Zahl            | Proz. | Zahl        | Proz. |
| Staphylokokken | 338               | 215                                                 | 63,6  | 30              | 8,8   | 213         | 63,0  |
| Aero-bacter    | 89                | 34                                                  | 38,2  | 25              | 28,1  | 53          | 59,5  |
| Escherichia    | 118               | 26                                                  | 22,0  | 20              | 16,1  | 84          | 71,1  |
| Salmonella     | 51                | 7                                                   | 13,7  | 1               | 1,9   | 33          | 64,7  |
| Shigella       | 48                | 12                                                  | 25,0  | 7               | 14,6  | 31          | 64,6  |
| S. viridans    | 39                | 20                                                  | 51,2  | 10              | 25,6  | 16          | 41,0  |
| Diplokokken    | 30                | 23                                                  | 76,6  | 17              | 56,6  | 22          | 73,3  |
| S. pyogenes    | 49                | 15                                                  | 30,6  | 4               | 8,1   | 12          | 24,4  |
| S. fecalis     | 11                | 9                                                   | 81,0  | 0               | 0,0   | 6           | 54,5  |
| Proteus        | 178               | 51                                                  | 28,6  | 13              | 7,3   | 72          | 40,4  |
| Pseudomonas    | 48                | 44                                                  | 91,6  | 37              | 77,0  | 45          | 93,7  |
|                |                   | <u>456</u>                                          |       | <u>164</u>      |       | <u>587</u>  |       |

Aus dieser Zusammenstellung geht klar hervor, dass Tetracyclin gegen die hier untersuchten Bakterien eine grössere Wirksamkeit entfaltet als Chlor- und besonders Oxytetracyclin, das am wenigsten wirksam zu sein scheint.

Bei therapeutisch erreichbaren Konzentrationen wirkt Tetracyclin bakteriostatisch. Erst bei Erhöhung der Tetracyclinkonzentration in vitro um das 2 bis 70-fache je nach Bakterienart, erhält man eine baktericide Wirkung ( G r o s , H.).

#### 4.) Verabreichungsformen und Dosierung

Wir haben es uns zur Aufgabe gestellt, die therapeutische Bedeutung einer rektalen Applikation von Tetracyclin P zu klären. Um die Frage beantworten zu können, ob der rektalen Applikation nur eine Bedeutung dann zukommt, wenn die perorale nicht möglich ist, oder ob sie bei bestimmten Verhältnissen mehr leistet als die intravenöse und perorale, sollen zunächst einmal die Resorptions-, Diffusions- und Exkretionsverhältnisse bei den anderen Applikationsformen beschrieben werden.

##### a) die perorale Applikation

Im allgemeinen wendet man bei den Tetracyclinen die perorale Applikation an, in Form von Kapseln oder Dragees zu je 250 mg, eventuell auch als Tropfen und Sirup. Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 12,5 - 20 mg/kg Körpergewicht für Erwachsene und Kinder. Dies entspricht einer Tagesdosis von etwa 1 - 1,5 g. Bei schwereren Infektionen kann die Dosis auf 2 g/die gesteigert werden. Eine weitere Erhöhung auf über 2 g/die ergibt keine proportional höheren Werte, da sich dann ein Gleichgewicht

zwischen der Resorption im Darm und der Ausscheidung im Urin einstellt. Meistens wird die Tagesdosis auf mehrere Einzeldosen zu je 250 mg gleichmässig über den Tag verteilt. Manche Autoren, ich denke an D i c k i s o n , C r o n k und M a n n , empfehlen auch eine höhere Initialdosis von 1 g und danach alle 6 Stunden 125 mg, weil sie dann schnell hohe Serumspiegel erhalten, während bei einer Dosierung von je 250 mg alle 6 Stunden, erst nach 2 oder mehr Gaben ausreichende Spitzenkonzentrationen hervorgebracht werden.

Nach peroraler Applikation wird Tetracyclin leicht vom Magen-Darmtrakt resorbiert und erscheint ziemlich schnell im strömenden Blut. Die im Serum nachweisbare Tetracyclin-konzentration ist höher als nach peroraler Verabreichung gleicher Dosen von Aureomycin und Terramycin. Dies soll zum Teil dadurch hervorgerufen sein, dass, im Gegensatz zu Aureomycin, das in wässriger Lösung unbeständig ist, nach der Resorption die antibiotische Wirksamkeit von Tetracyclin praktisch nicht beeinflusst wird, wodurch hohe Serum- und Gewebsspiegel gewährleistet sind ( V o n d e r b a n k ). Wie S c h w a r z e r und seine Mitarbeiter festgestellt haben, wird Tetracyclin auch schneller resorbiert als die beiden anderen Tetracyclin-Derivate.

Die Höhe des Tetracyclin-Blutspiegels wird von verschiedenen Autoren etwas unterschiedlich beurteilt. Die unten angegebene tabellarische Zusammenstellung gibt dennoch einen

Überblick.

Tabelle 2): Durchschnittliche Tetr.-Konzentration ( $\gamma$ /ccm)  
im Serum nach einmaliger peroraler Gabe

| Einzel-<br>gabe | 1 h  | 2 h  | 3 h  | 4 h  | 6 h  | Lit. |      |
|-----------------|------|------|------|------|------|------|------|
| 250 mg          |      | 0,7  |      | 0,5  | 0,45 | (1)  |      |
| 250 mg          | 1,0  |      | 1,3  |      |      | (2)  |      |
| 250 mg          | 0,47 | 1,09 |      | 1,12 | 0,83 | (3)  |      |
| 250 mg          | 1,1  |      | 0,84 |      | 0,8  | (4)  |      |
| 500 mg          | 0,68 |      | 1,75 |      | 1,25 | (3)  |      |
| 500 mg          |      | 1,8  |      | 2,4  | 1,9  | (5)  |      |
| 500 mg          | 2,0  |      | 2,0  |      | 1,48 | (2)  |      |
| 1 g             |      | 2,8  |      | 3,6  | 2,2  | (1)  |      |
| 2 g             |      | 6,8  |      | 8,5  | 7,5  | (1)  |      |
| <hr/>           |      |      |      |      |      |      |      |
| Einzel-<br>gabe | 7 h  | 8 h  | 10 h | 12 h | 16 h | 24 h | Lit. |
| 250 mg          |      | 0,4  | 0,39 | 0,38 |      |      | (1)  |
| 250 mg          | 0,95 |      |      |      |      |      | (2)  |
| 250 mg          |      | 0,9  |      | 0,6  | 0,5  | 0,2  | (4)  |
| 500 mg          |      | 0,8  |      |      |      |      | (5)  |
| 1 g             |      | 2,2  |      | 2,2  |      |      | (1)  |
| 2 g             |      | 6,0  |      | 4,0  |      |      | (1)  |

(1) = Serumspiegelwerte nach Putnam, Hendricks  
und Welch

(2) = " " Diehl und Marx

- (3) = Serumspiegelwerte nach Dimmling, Holle  
und Carstensen  
(4) = " " Mann und Mitarbeiter  
(5) = " " Maynard, Prigot  
und Andriola.

Wie aus der obigen Tabelle zu ersehen ist, waren nach peroraler Verabreichung von 250 mg bereits nach 1 Stunde Konzentrationen von 0,47 - 1,1  $\gamma$ /ml im Serum festzustellen. Die Blutspiegelwerte erreichten ihr Maximum nach etwa 4 Stunden und sanken danach allmählich wieder ab. Noch nach 24 Stunden konnte Tetracyclin im Blut nachgewiesen werden. Nach Gabe von 500 mg wurden maximale Serumspiegelwerte von 2,4  $\gamma$ /ccm erreicht. Eine Steigerung der Medikation auf 1 g führte ebenfalls zu einer Erhöhung des Blutspiegels auf maximal 3,6  $\gamma$ /ccm, während nach 2 g Tetracyclin 8,5  $\gamma$ /ccm Serum gefunden werden konnten.

Im Vergleich zu diesen Ergebnissen möchte ich hier noch eine Zusammenstellung einiger Blutspiegelwerte anführen nach einmaliger peroraler Gabe verschiedener Aureomycin-Mengen.

Tabelle 3): Durchschnittliche Aureomycin-Konzentrationen ( $\gamma$ /ccm) im Serum nach einmaliger peroraler Gabe

| Einzel-<br>gabe | 1 h | 2 h | 3 h | 4 h | 5 h | 6 h | 7 h | 8 h | Lit. |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| 250 mg          | 0,2 |     | 1,0 |     |     | 1,4 |     |     | (1)  |

Fortsetzung Tabelle 3

| Einzel-<br>gabe | 1 h  | 2 h  | 3 h  | 4 h  | 5 h | 6 h | 7 h | 8 h | Lit. |
|-----------------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|------|
| 500 mg          |      |      | 1,5  |      |     | 1,7 |     |     | (2)  |
| 500 mg          | 0,5  |      | 1,8  |      |     | 3,0 |     |     | (1)  |
| 1 g             | 1,25 | 1,25 | 2,5  | 2,5  | 3,0 | 3,0 | 2,5 | 2,5 | (3)  |
| 2 g             |      | 2,5  |      | 5,0  | 6,0 | 4,5 |     |     | (2)  |
| <hr/>           |      |      |      |      |     |     |     |     |      |
| Einzel-<br>gabe | 9 h  | 12 h | 24 h | Lit. |     |     |     |     |      |
| 250 mg          | 0,5  | 0,2  |      |      |     |     |     |     | (1)  |
| 500 mg          |      |      | 0,1  |      |     |     |     |     | (2)  |
| 500 mg          | 1,0  | 0,8  |      |      |     |     |     |     | (1)  |
| 1 g             | 2,25 | 2,5  | 0,55 |      |     |     |     |     | (3)  |
| 2 g             |      | 3,0  | 0,1  |      |     |     |     |     | (2)  |

- (1) = Serumspiegelwerte nach D o r n e r      u n d  
                                                                                  L a m m e r s  
 (2) =                "                                                                        W e l c h , H.  
 (3) =                "                                                                        H e r r e l l      u n d  
                                                                                  H e i l m a n n .

Die hier angeführte Tabelle lässt den entscheidenden Unterschied der jeweils erreichten Werte beider Tabellen in den niedrigeren Konzentrationen der zweiten Zusammenstellung erkennen.

Durch die Entwicklung der Tetracyclin P - Präparate sollen die Resorptions- und Diffusionsverhältnisse noch erheblich

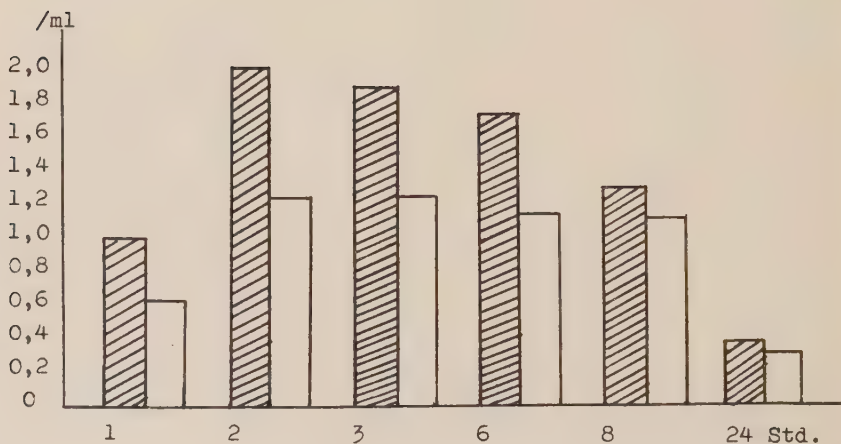
verbessert worden sein. Bisher entstanden nämlich ( P r e i s l e r und K a u f m a n n ) aufgrund der Affinität des Tetracyclins zu Metalljonen, insbesondere Calcium, Magnesium, Eisen und Aluminium, nach oraler Verabreichung im Magen-Darmkanal unlösliche Komplexsalzverbindungen, die eine Resorption des zugeführten Antibiotikums beeinträchtigten, so dass ein gewisser Teil ungenutzt den Darm verliess. Da die dem Tetracyclin zugesetzten Phosphate ihrerseits Komplexsalzverbindungen mit den Metalljonen eingehen, konnte das Tetracyclinmolekül vor der Bildung eines Calciumkomplexsalzes geschützt und dadurch besser resorbiert werden als das bisher gebräuchliche Tetracyclinhydrochlorid.

Über die Resorptions-, Diffusions- und Exkretionsverhältnisse nach derartigen Präparaten finden sich in der Literatur nur ganz vereinzelte Angaben. So haben K a p l a n und seine Mitarbeiter Blutspiegelbestimmungen an Menschen und Hunden nach peroraler Applikation von Tetracyclin P und vergleichshalber von Tetracyclinhydrochlorid durchgeführt. Ihre Ergebnisse sind in den beiden folgenden Abbildungen dargestellt.

Auch C r o n k und seine Mitarbeiter führten Blutspiegelbestimmungen durch, nachdem sie ihren Patienten eine einmalige Dosis von 250 mg Tetracyclin P bzw. Tetracyclinhydrochlorid verabreicht hatten. Ihre Ergebnisse bestätigten die der vorher erwähnten Autoren, indem sie ebenfalls nach Tetracyclin-P-Einnahme durchschnittlich höhere Blutspiegel

Abbildung 1: Tetracyclin-Serumkonzentrationen bei Menschen;

Dosis: Eine Kapsel = 250 mg  Tetrac.-  
hydrochlorid  
oder 250 mg  Tetrac.-  
Phosphat-  
Komplex

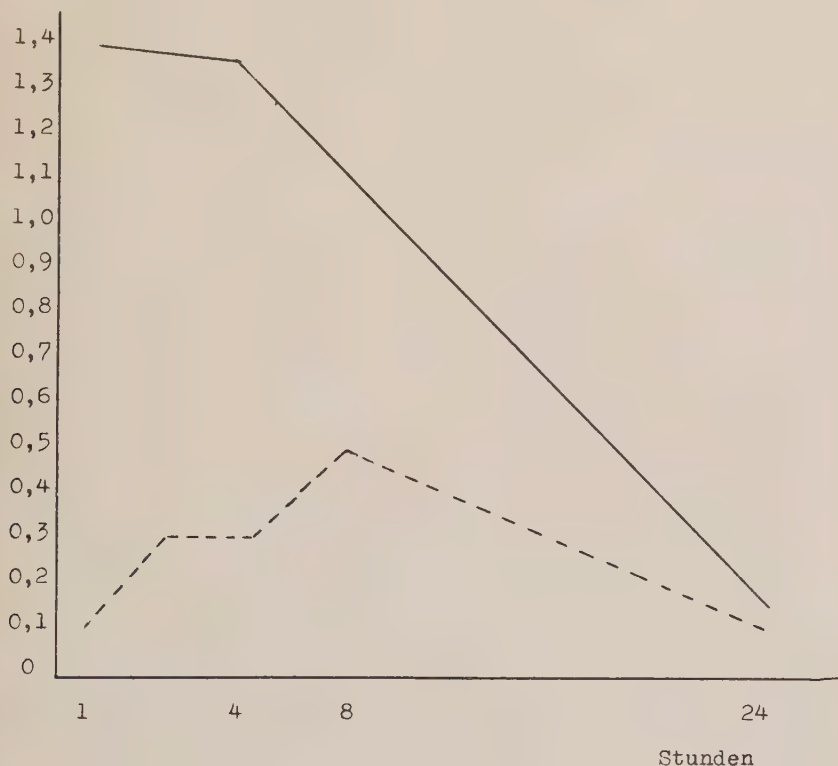


Diese Abbildung verdeutlicht, dass der Blutspiegel nach Tetracyclin-Verabreichung wesentlich höher ist. Der unterschiedliche Serumspiegel besteht besonders während der ersten 3 Stunden nach Einnahme des Antibiotikums. Die grösste Differenz in Höhe von 0,8 g/ccm finden wir nach 2 Stunden, dann wird sie allmählich geringer und beträgt schliesslich nach 24 Stunden nur noch etwa 0,1 g/ml.

Abbildung 2: Serumkonzentration bei Hunden nach Gabe von

a) 12,5 mg/kg Tetr.-Phosphat-Komplex = ———

b) 12,5 mg/kg Tetr.-hydrochlorid = - - - -



Das in dieser Abbildung dargestellte Ergebnis der Blutspiegelbestimmungen an Hunden weist eine noch grössere Differenz bezüglich der Serumkonzentrationen zwischen den beiden Antibiotika auf. Hier ist nach der ersten Stunde der Blutspiegel von Tetracyclin P um 1,3  $\gamma$ /ml höher als von Tetracyclin-hydrochlorid. Nach 8 Stunden beträgt die Differenz allerdings nur noch 0,5  $\gamma$ /ml und nimmt allmählich noch mehr ab. Nach 24 Stunden sind die beiden Blutspiegelkurven dann auf etwa das gleiche Niveau abgesunken.

feststellten als nach Tetracyclin-hydrochlorid.

Alle diese Versuche zeigen also, dass die Resorption nach Tetracyclin-Applikation gesteigert ist. Infolgedessen muss auch die Diffusion eine Verbesserung erfahren haben und damit kann wohl gesagt werden, dass das neue Präparat von grösserem therapeutischen Nutzen ist, als das bis dahin gebräuchliche Tetracyclin-hydrochlorid.

#### b) die intravenöse Applikation

Bei Patienten, die nicht fähig sind, das Medikament oral einzunehmen (z.B. im Koma oder Delirium) oder bei Schwerkranken und frisch Operierten, bei denen es darauf ankommt, schnell hohe Serumspiegel zu erzielen, kann man Tetracyclin auch i.v. applizieren, und zwar werden durchschnittlich bei Erwachsenen 2 x täglich 250 - 500 mg injiziert, auf keinen Fall aber mehr als 2 g/die. Die zur Verwendung kommende 1%ige Lösung muss sehr langsam zugeführt werden, höchstens 100 mg/5 min ( W o o d , K i p n i s u.a.). Besser ist jedoch die langsame Infusion von 0,1%iger Tetracyclinlösung, da nach zu schneller intravenöser Zufuhr des Medikaments allgemeine Unverträglichkeiterscheinungen (Kollaps, Schwindel, Erbrechen) auftreten können. Ausserdem kann sich nach wiederholter intravenöser Injektion an der Einstichstelle eine Thrombophlebitis entwickeln. Deshalb ist die i.v.-Injektion sobald wie möglich durch die perorale Verabreichung zu ersetzen, obwohl durch die i.v.-Zufuhr von Tetracyclin im Serum nach kurzer Zeit

hohe Konzentrationen erzielt werden, die weit über den nach peroraler Applikation feststellbaren Werten liegen.

Über Serumkonzentrationen nach intravenöser Gabe von Tetracyclin bzw. Aureomycin gibt uns die folgende Tabelle Auskunft.

Tabelle 4): Serumkonzentrationen ( $\gamma$ /ml) nach i.v.-Gabe von Tetracyclin bzw. Aureomycin

| Verabfolgte Menge (mg) | 30'  | 1 h  | 2 h  | 3 h  | 4 h  | 6 h | Lit. |
|------------------------|------|------|------|------|------|-----|------|
| 100 Tetr.              | 1,24 |      |      | 0,6  |      | 0   | (1)  |
| 100 Aureom.            |      | 1,0  |      | 0,8  | 0    |     | (2)  |
| 100 Aureom.            |      | 1,4  | 1,2  | 0,8  |      | 0,2 | (3)  |
| 500 Tetr.              | 20,0 |      |      |      |      | 0,6 | (1)  |
| 500 Tetr.-<br>Infusion | 24,0 | 8,9  | 6,9  | 6,4  | 6,1  | 5,7 | (4)  |
| 500 Aureom.            |      | 15,0 | 22,0 | 7,0  |      | 2,6 | (3)  |
| 500 Aureom.            |      | 9,0  | 6,0  |      | 6,0  | 4,5 | (2)  |
| <hr/>                  |      |      |      |      |      |     |      |
| Verabfolgte Menge (mg) |      | 8 h  | 9 h  | 12 h | 24 h |     | Lit. |
| 100 Aureom.            |      | 0    |      |      |      |     | (3)  |
| 500 Aureom.            |      |      | 1,7  | 0,9  | 0    |     | (3)  |
| 500 Aureom.            |      | 1,5  |      | 1,0  | 0    |     | (2)  |

(1) = Serumwerte nach Kent, Shoemaker,  
Townsend, Bennett  
und Yow

- (2) = Serumwerte nach G o c k e , W e l l s ,  
C o l l i n s und F i n l a n d  
(3) = " " D o r n e r und L a m m e r s  
(4) = " " W a d d i n g t o n , B e r g y ,  
N i e l s e n und K i r b y .

Aus der obigen Zusammenstellung von Blutspiegeln nach verschiedenen i.v.-Gaben von Tetracyclin-hydrochlorid bzw. Aureomycin kann man entnehmen, dass nach kürzester Zeit schon Spitzenkonzentrationen erzielt werden, die viel höher sind als nach der peroralen Applikation.

Einen erheblichen Fortschritt im Hinblick auf die Anwendungsweise, die Verträglichkeit und die Höhe des erreichbaren Blutspiegels stellte die Entwicklung des injizierbaren Pyrrolidino-methyl-tetracyclins, Präparat Reverin, dar. 250 mg des neuen Präparats können in einer Lösungsmittelmenge von 10 ccm innerhalb 1 Minute i.v. gegeben werden, ohne dass Unverträglichkeitserscheinungen auftreten, wie man sie bis jetzt bei der i.v.-Verabfolgung von Tetracyclin manchmal sah. Bei leichten und mittelschweren Infektionskrankheiten ist eine einmalige i.v.-Injektion von 250 mg Reverin/Tag ausreichend und bei schweren Fällen genügen täglich 2 Injektionen von 250 mg im Abstand von 12 Stunden. S t r a u c h und K o c h fanden nach einmaliger Gabe von 250 mg Reverin in den ersten Stunden einen 10-fach höheren Blutspiegel als nach einmaliger oraler Gabe von Tetr.-hydrochlorid. In den folgenden 4 - 6 Stunden waren die Blutspiegel immer

noch um das Doppelte höher und selbst nach 24 Stunden in jedem untersuchten Fall in Konzentrationen messbar, die gegen empfindliche Keime noch wirksam sein können.

c) die intramuskuläre Applikationsform

Tetracyclin wird nur dann im. verabreicht, wenn die perorale Einnahme nicht möglich ist und auch die i.v.-Injektion infolge schlechter oder unbrauchbarer Venen sich nicht durchführen lässt. Denn die im.-Injektion von Tetracyclin-hydrochlorid wird nur bei niedriger Dosierung, die 100 mg nicht übersteigt, relativ gut vertragen, während die Injektion von höheren Dosen sehr schmerzhaft ist und oft Infiltrate und Abszessbildung an der Einstichstelle verursacht.

Maynard, Prigot und Andriola fanden 4 Stunden nach Applikation von 100 mg intramuskulär Blutspiegel von 1,9  $\gamma$ /ml und 2 Stunden später 1,0  $\gamma$ /ml. Etwas niedrigere Blutspiegel nach im.-Injektion von Tetracyclin fanden Diehl und Marx, und zwar nach 2 Stunden 0,8  $\gamma$ /ml,  
nach 3 " 0,7 " und  
nach 6 " 0,4 " .

Da Tetracyclin P nach peroraler Verabreichung besser resorbiert wird als Tetracyclin-hydrochlorid schien es wünschenswert, diese Form des Tetracyclins auf seine Eignung zur im.-Anwendung hin zu testen. Portnoy, Draper und Wehrle führten diese Unter-

suchungen dann auch an einer Gruppe von Säuglingen und Kleinkindern durch und stellten fest, dass sich in diesen Fällen keine lokalen Reizerscheinungen zeigten. Dagegen traten sie bei einer Gruppe von Erwachsenen auf, die ebenso behandelt worden waren. Darum ist es ratsam mit dieser Art der Anwendung, auch wenn man Tetracyclin P benutzt, zurückhaltend zu sein, und vor allem wiederholte Gaben und höhere Dosen als 250 mg zu vermeiden.

Dagegen berichten F u c h s und K ä m m e r e r über die gute lokale Verträglichkeit von Reverin, das imgegeben worden war und dabei keine grösseren Schmerzen verursacht hatte als entsprechende Injektionen von Penicillin und Streptomycin.

#### d) die rektale Applikationsform

Im internationalen Schrifttum wurde immer wieder erwähnt, dass die rektale Anwendung von Tetracyclin-hydrochlorid nicht zu konstanten und therapeutischen Serumspiegeln führt. Lediglich M a y n a r d , P r i g o t und A n d r i o l a veröffentlichten auch Blutspiegel- und Urinspiegelwerte nach rektaler Applikation von Tetracyclin, das in einer Dosis von 500 mg (1 Suppositorium) an 10 Patienten verabreicht worden war. Die Untersuchungen ergaben zwar in 4 Fällen keine messbaren Serumspiegel, in 6 Fällen jedoch Serumkonzentrationen bis zu 1,4  $\gamma$ /ccm. Wir hofften nun, bei unseren Versuchen mit Tetracyclin P bessere Resultate zu erhalten.

## 5.) Diffusionsverhältnisse

Nach der Resorption gelangt das Tetracyclin rasch ins strömende Blut und mit diesem in den gesamten Organismus. Es wird in der Leber angereichert und von dort gelangt es in die Galle, wo es in hohen Konzentrationen (8 - 16-fache Serumwerte) gespeichert wird. Mit dem Gallensaft wird es in den Darm ausgeschieden, von wo es zum Teil über den enterohepatischen Kreislauf wieder in den Organismus gelangt. Tetracyclin passiert mit dem mütterlichen Blut die Plazenta und erscheint im Foetus in therapeutischen Konzentrationen, die etwa  $1/2$  bis  $1/16$  ( M i l b e r g , K a m h i und B a n o w i t c h ) der gleichzeitig feststellbaren Serumwerte der Mutter entsprechen. Für die Gynäkologie ist dies von grossem Nutzen, denn so kann man durch Behandlung der Mutter mit dem Antibiotikum einer eventuellen Infektion des Kindes während der Geburt, z.B. bei vorzeitigem Blasensprung, vorbeugen.

Auch in der Muttermilch kann das Antibiotikum nachgewiesen werden und J. M. G r ü n e r hat nach peroraler Applikation von 1 g/die

nach 1 Tag einen Wert von  $1\gamma/\text{ml}$  gemessen,

nach 2 Tagen " " "  $1,5 - 2,5\gamma/\text{ml}$  und

nach 3 Tagen " " "  $1,5 - 2$  " .

Tetracyclin diffundiert ferner in Pleura- und Pericard-Flüssigkeit, Ascites, Speichel und in den Liquor. Nach W a l t e r und H e i l m e y e r betragen die Konzentrationen im Pleuraexsudat etwa 50 % der Serum-

konzentrationen und ergeben dadurch gute therapeutische Möglichkeiten. Über das Blut gelangen die Tetracycline auch in den Speichel, ohne dass in den Speicheldrüsen eine Anreicherung erfolgt. Maynard, Andriola und Prigot fanden 0,22  $\gamma$  Tetracyclin/ml Speichel nach peroraler Gabe von 1 g. Diese Konzentrationen würden sicherlich in vielen Fällen von Stomatitiden zur Therapie ausreichen, aber gerade bei Infektionen der Mund- und Rachenschleimhaut ist die lokale Applikationsform, z.B. als Lutschtabletten sehr viel vorteilhafter, da man auf diese Weise erheblich höhere Konzentrationen erhält.

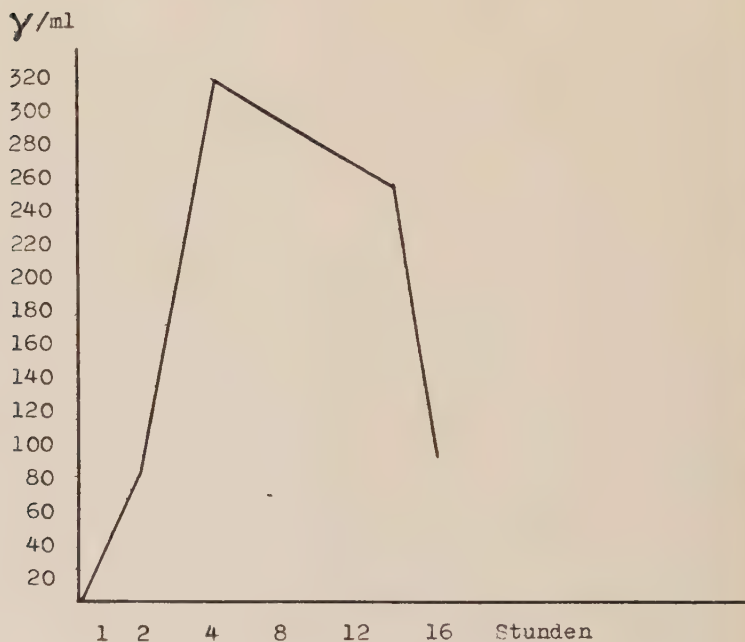
Tetracyclin passiert wesentlich besser die Blut-Liquorschranke als Aureomycin und Terramycin. Letzteres diffundiert unter normalen Umständen überhaupt nicht in den Liquor sondern erst dann, wenn durch einen krankhaften Vorgang die Membranpermeabilität verändert wurde. In diesem Fall wird allerdings auch die Diffusion von Tetracyclin und Aureomycin in den Liquor gesteigert. Nach Kölbl und Schirmer verhalten sich die Tetracyclin-Konzentrationen im Serum zu den Konzentrationen im Liquor wie 10:1. Die maximale Konzentration findet man im Liquor etwa 6 Stunden nach Medikation, also 2 Stunden später als im Blut.

6.) Exkretionsverhältnisse nach peroraler, intravenöser, intramuskulärer und rektaler Applikation

Die Tetracycline werden nach peroraler und parenteraler Gabe in relativ hoher Konzentration durch die Nieren und in den Faeces ausgeschieden. Innerhalb von 12 Stunden erscheinen 10 - 20 % der verabreichten Menge chemisch unverändert wieder im Urin. Nach einmaliger peroraler Gabe von 1 g tritt Tetracyclin bereits 2 Stunden später im Urin auf und wird während der folgenden 6 - 12 Stunden in maximaler Konzentration ausgeschieden. Dann sinkt der Urinspiegel allmählich wieder ab, geringe Mengen können aber noch nach 4 - 5 Tagen und länger im Harn festgestellt werden. Die Tetracyclin-Konzentrationen im Urin sind um das 50 - 110-fache höher als die gleichzeitigen Serumspiegel ( D i c k i s o n , C r o n k und M a n n ).

V o n d e r b a n k hat die Tetr.-Konzentrationen, die er nach peroraler Gabe von 1 g Tetracyclin im Urin fand, in folgender Kurve aufgezeichnet.

Abbildung 3: Ausscheidung von Tetracyclin nach peroraler  
Gabe von 1 g im Urin



Wie die obige Abbildung zeigt, wird Tetracyclin bereits 2 Stunden nach peroraler Verabreichung von 1 g in einer Konzentration von 80 g/ml im Urin ausgeschieden. 2 Stunden später finden sich die höchsten Werte (320 g/ml) im Urin und 16 Stunden nach Einnahme des Medikaments beträgt der Urinspiegel noch etwa 90 g/ml.

Nach iv.- und im- Applikation kommt es rascher als nach der po.-Applikation zu hohen Urinwerten. An Hand der folgenden Tabelle können die Tetr.-Konzentrationen im

Urin nach po.-, iv.- und im.-Zufuhr des Antibiotikums miteinander verglichen werden.

Tabelle 4): Tetracyclin-Konzentrationen ( $\gamma$ /ml) im Urin nach po.-, iv.- oder im.-Applikation

| Verabfolgte Menge (mg) | 1 h | 2 h | 3 h | 6 h | 10 h | 17 h | 21 h | Lit. |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|
| 500 mg po.             | 35  |     | 230 | 100 |      |      |      | (1)  |
| 500 mg iv.             |     | 70  |     |     |      | 174  | 109  | (2)  |
| 100 mg im.             | 55  |     |     | 24  | 41   |      |      | (3)  |
| 200 mg im.             | 89  |     |     | 44  | 78   |      |      | (3)  |

(1) = Urinspiegel nach Dimmling, Holle und Carstensen

(2) = " " Maynard, Andriola und Prigot

(3) = " " Dimmling und Carstensen.

Auffallend hohe Konzentrationen bei einmaliger Injektion von Reverin konnten Strauch und Koch im Urin messen. Die Werte lagen schon in der ersten Stunde nach iv.-Zufuhr 10 - 50 mal höher als jene im Blut und fielen auch in den folgenden 24 Stunden langsamer ab als die Blutspiegel, so dass 8 - 24 Stunden nach Injektion die Urinspiegel 100 - 200 mal höher als jene im Blut lagen. Im Gegensatz zu den hohen Urinspiegeln von Reverin ist seine Ausscheidung im Stuhl um das 5 - 10-fache niedriger

als bei peroraler Tetr.-Verabreichung ( F u c h s und K ä m m e r e r ).

Nach den Untersuchungen von M a y n a r d , A n d r i o l a und P r i g o t wurden nach po.-Gabe von Tetracyclin bis zu 2,5 mg/g Stuhl ausgeschieden und nach iv.-Gabe bis zu 20  $\gamma$ /g Stuhl.

Über Urinspiegel nach rektaler Gabe von Tetracyclin berichten lediglich M a y n a r d , P r i g o t und A n d r i o l a. Sie fanden nach Verabreichung von 1 Suppositorium = 500 mg Tetracyclin-hydrochlorid, Urinspiegelwerte von 50  $\gamma$ /ml.

#### 7.) Nachteile üblicher Applikationsformen

Leider finden wir bei Tetracyclin und den anderen Breit-spektrum-Antibiotika neben ihren guten Eigenschaften doch auch eine ganze Reihe von Nachteilen, die im wesentlichen in der Resistenzentwicklung begründet sind.

Die perorale Verabfolgung führt im Darm zu einer Verdrängung der in den Faeces nachweisbaren aeroben und anaeroben, speziell der gramnegativen Mikroorganismen und besonders der coliformen Flora, während resistente Stämme von Staphylokokken, Pseudomonas, Proteus und Monilia den Darm überwuchern. Daneben zeigt aber auch die körpereigene Flora der Nasen-Rachenwege und der Haut einen Florawechsel zu unempfindlichen Keimen. Durch die Verdrängung der normalen Bakterienflora im Darm kann es zu schweren Enterocolitiden

kommen. So kam es bei den von G s e l l und K e s s e l -  
r i n g durchgeführten Versuchen bei 18 % der mit  
Tetracyclin behandelten Patienten zu Durchfällen, davon  
5.mal zu schwerster Enterocolitis mit ruhrartigen Stühlen  
und letalem Ausgang an Toxikose und Hypokaliämie. Bei  
Stuhluntersuchungen fand man Bact. proteus oder resistente  
Stämme von Staphylococcus aureus. In einem der 5 letalen  
Fälle kam es zu einer Pilzsepsis, verursacht durch ein  
Geotrichum.

T r a f t o n und L i n d beobachteten bei einem  
Drittel ihrer Patienten, die sie wegen chronischer  
urologischer Infektionen mit Tetracyclin behandelten,  
das Auftreten von Diarrhöen (3 oder mehr Stuhlentleerungen  
am Tag).

Im allgemeinen wird Tetracyclin vom Magen gut vertragen.  
In Ausnahmefällen kann es allerdings auch einmal zu  
Nausea oder Appetitlosigkeit und Erbrechen kommen.

T r a f t o n und seine Mitarbeiter mussten beispiels-  
weise bei 4 von 100 Patienten die Medikation wegen starker  
Inappetenz und Erbrechen absetzen. Ausserdem klagen die  
Patienten oft über Flatulenz nach Tetracyclin-Behandlung  
oder es können im Verlauf der Behandlung Schleimhaut-  
entzündungen, Pruritus ani oder vaginae entstehen, die  
durch das Überwuchern pathogener Hefen oder Pilze oder  
durch das Auftreten einer B-Avitaminose infolge Hemmung  
der physiologischen Darmflora bedingt sind. Allergische  
Reaktionen treten nach Tetracyclin-Behandlung im Vergleich

mit anderen Antibiotika wie Penicillin oder Streptomycin selten auf. Sie können sich dann als Gesichtsoedeme, Erytheme, ekzematöse Veränderungen und Dermatitisen zeigen.

Nach peroraler Behandlung mit Tetracyclin P stellten C r o n k und N a u m a n n nur bei 1,4% ihrer Patienten Nebenerscheinungen in Form von gastrointestinalen Störungen fest, also bedeutend weniger häufig als nach Tetracyclin-hydrochlorid. Ähnlich gute Erfolge mit dem neuen Präparat erzielten auch P o r t n o y , D r a p e r und W e h r l e .

Bei der iv.- und im.-Therapie ist die Entwicklung resistenter Keime im Darm verringert. Dagegen besteht die gleiche Gefahr an der Haut und an den Schleimhäuten der Atemwege usw.

Die rektale Applikation beinhaltet sicher nicht die Gefahr der Ausbildung einer Tetracyclin-resistenten Darmflora, sie kann allerdings dann, wenn das Tetracyclin gut resorbiert wird, die Nebenwirkungen auf Haut und Schleimhaut nicht ausschalten, die sich aus der Verteilung des Tetracyclins im Gesamtorganismus ergeben.

### III. UNTERSUCHUNGEN BEI REKTALER ANWENDUNG VON TETRACYCLIN P

Um die therapeutische Bedeutung der rektalen Applikation von Tetracyclin P erfassen zu können, mussten die Resorptions-, Diffusions- und Exkretionsverhältnisse nach dieser Anwendungsform untersucht werden. Denn die Wirkung des Antibiotikums ist abhängig von der Konzentration und der Einwirkungszeit.

#### 1.) Untersuchungsmethoden

Das Tetracyclin P wurde bei Patienten der Kinder- und Männerstation der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Mainz, in einer Dosis von 250 mg Tetracyclin P je Suppositorium angewendet. Die Versuchspersonen, die seit Tagen mit keinem anderen Antibiotikum behandelt worden waren, litten an den unterschiedlichsten Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten. So fanden sich unter unseren Probanden sowohl solche mit Kehlkopf-Ca als auch mit Otitiden und Tonsillitiden. Da wir feststellen wollten, wie rasch das rektal applizierte Tetracyclin P resorbiert wird und wie lange es im strömenden Blut nachweisbar ist, gaben wir die Suppositorien bereits morgens um 8 Uhr nach dem Frühstück. Auf diese Weise hatten wir genügend Zeit, um anschliessend die Untersuchungen im Labor durchführen zu können. Vor der Applikation des Medikaments schickten wir die Patienten noch zur Toilette, damit nicht die Gefahr bestand, dass die Zäpfchen mit dem Stuhl ausgeschieden wurden. Die Blutentnahme wurde stündlich, das erstemal 1 Stunde nach

Verabreichung des Antibiotikums, vorgenommen. Dabei wurden etwa 5 ccm Blut aus der Armvene des Patienten in eine Rekordspritze aufgezogen, sofort in ein steriles Zentrifugenröhrchen eingefüllt und dieses mit einem sterilen Wattestopfen verschlossen. Danach schickten wir unsere Versuchspersonen zur Toilette und liessen den ausgeschiedenen Urin in Reagenzgläschen einfüllen. Urin und Blut untersuchten wir auf den Tetracyclinegehalt.

Die Tetracyclin P-Konzentrationen im Blut und im Urin bestimmten wir mit Hilfe des Diffusions- und Reihenverdünnungs-Test-Verfahrens nach D o r n e r und L a m m e r s , wobei wir als Testkeim den gegen Tetracyclin hochempfindlichen *Bacillus cereus* 5 benutzten.

Das Prinzip des Reihenverdünnungstestes besteht darin, dass man eine steigende Verdünnung des zu untersuchenden Materials mit einem Testerreger beimpft und den Schwellenwert ermittelt, bei dem das Wachstum der Testkeime eben noch gehemmt wird. Die aus dem oben erwähnten Testkeim hergestellte Bouillonkultur, die 18 Stunden bebrütet worden war, verdünnten wir im Verhältnis 1:50 und benutzten diese Verdünnung als Bakterieninoculat.

Wir gingen nun bei dem Reihenverdünnungstest im einzelnen wie folgt vor:

Sterile, gestopfte Wassermannröhrchen wurden in einfache Holzgestelle mit 4 Quer- und 10 Längsreihen aufgestellt. In diese Röhrchen, ausgenommen das erste einer jeden

Längsreihe, füllten wir die Verdünnungsflüssigkeit in der gleichen Menge wie das später zugesetzte Serum. Als Verdünnungsflüssigkeit verwendeten wir Saccharosebouillon, dazu kam als Indikator Lackmuslösung 3 % und 1 % der Bakterienaufschwemmung. Nun wurden das durch Zentrifugieren gewonnene Serum bzw. der filtrierte Urin auf die beiden ersten Röhrchen einer Verdünnungsreihe verteilt, die aus 10 Röhrchen bestand. Im ersten Röhrchen befand sich also das Serum in konzentrierter Form, im zweiten in einer Verdünnung 1:2. Die sich im zweiten Röhrchen befindende Flüssigkeit wurde mittels einer Pipette kräftig durchgemischt und dann die Hälfte des Gemisches in das nächste Röhrchen überpipettiert usw. Für jedes Serum und jeden Urin musste natürlich eine getrennte Verdünnungsreihe angelegt werden. Zu jeder Verdünnungsreihe gehörte noch ein Kontrollröhrchen, in das nur Verdünnungsflüssigkeit eingefüllt wurde. Das erste Röhrchen, in dem sich nur Serum befand, wurde mittels einer Öse mit dem Testkeim beimpft. Danach wurden die Holzgestelle mit den Wassermannröhrchen in den Brutschrank gestellt und die Ergebnisse nach 16 - 18 stündiger Bebrütungszeit abgelesen.

Die prinzipiellen Wachstumsmerkmale der aeroben Sporenbildner im Reihenverdünnungstest sind: Trübung, Häutchenbildung und Bodensatz und bei Verwendung von Indikatoren zusätzlich Farbumschlag.

Als Grenzwert bei der Ablesung nahmen wir das letzte klare,

also unbewachsene Röhrchen der Verdünnungsreihe an. Zur Kontrolle der erzielten Resultate haben wir die kritischen Verdünnungen auf feste Nährböden, in unserem Falle Agarplatten, ausgestrichen.

Wie bereits erwähnt, verwendeten wir gleichsam zur Kontrolle unserer Ergebnisse als zweites Testverfahren das Diffusionsverfahren, und zwar den Lochtest. Im einzelnen gingen wir bei diesem Verfahren in folgender Weise vor: Zuerst erhitzten wir Agar bis er flüssig war und gossen je 15 ccm davon in ein Fläschchen. Nachdem er sich auf etwa 45°C abgekühlt hatte, gaben wir in jedes Fläschchen 0,15 ml der Keimaufschwemmung, mischten gut durch und gossen das Ganze in eine Petrischale. Auf diese Weise erhielten wir gut und gleichmässig bewachsene Agarplatten. Die Platten wurden dann etwa 1 Stunde zum Trocknen in den Brutschrank gestellt, damit nicht durch das Auftreten von Kondenswasser die Resultate später beeinträchtigt werden konnten. Danach stanzen wir mit einem sterilen, kleinen Reagenzgläschen Löcher im Durchmesser von 0,9 cm in der Weise aus dem Agar aus, dass jedesmal 4 Löcher gleichmässig über eine Platte verteilt wurden. Es musste dabei peinlichst darauf geachtet werden, dass die Ausstanzung des Loches scharf war und der Agar unbeschädigt blieb. In jedes Loch füllten wir dann mit Hilfe einer Pipette 3 Tropfen der zu untersuchenden Lösung. Das Einfüllen musste sehr vorsichtig geschehen, damit keine Flüssigkeit direkt auf die Agaroberfläche kam. Zum Schluss wurden die Agarplatten ebenfalls in den Brutschrank gebracht und

16 - 18 Stunden später die Resultate abgelesen.

## 2.) Untersuchungsergebnisse

### a) Resorption von Tetracyclin P nach rektaler Anwendung (Blutspiegelwerte

Um die Resorption von Tetracyclin P nach rektaler Applikation untersuchen zu können, verabreichten wir unseren Versuchspersonen, die allen Altersklassen angehörten, das Antibiotikum in 3 verschiedenen Mengen. Zuerst gaben wir es in einer Dosis von 250 mg = 1 Suppositorium, dann in der doppelten Menge = 2 Suppositorien und schliesslich in einer Dosis von 750 mg. Alle Patienten vertrugen das Präparat gut. Es traten keinerlei Unverträglichkeitserscheinungen lokaler oder allgemeiner Art auf.

Die Ergebnisse der Blutspiegelbestimmungen haben wir in den folgenden 2 Tabellen zusammengestellt.

Tabelle 5: Serumkonzentrationen ( $\gamma$ /ml) nach rektaler Zufuhr von Tetracyclin P in verschiedenen Dosen  
Ergebnisse des Reihenverdünnungstestes

| Verabfolgte Menge | 1 h   | 2 h   | 3 h   | 4 h   | 5 h   | 6 h | Lfd. Nr. |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|----------|
| 250 mg            | <0,25 |       | <0,25 |       | <0,25 |     | 1        |
| 500 mg            |       | <0,25 |       | <0,25 |       |     | 2        |
| 500 mg            |       |       | 0,37  |       | <0,25 |     | 3        |

Fortsetzung Tabelle 5

| Verabfolgte<br>Menge | 1 h   | 2 h   | 3 h   | 4 h   | 5 h   | 6 h   | Lfd.<br>Nr. |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------|
| 500 mg               | <0,25 |       | <0,25 |       |       |       | 4           |
| 500 mg               | <0,25 | <0,25 |       |       |       |       | 5           |
| 500 mg               | <0,25 |       | <0,25 |       |       |       | 6           |
| 500 mg               | <0,25 |       | <0,25 |       |       |       | 7           |
| 500 mg               | <0,25 |       |       |       | <0,25 |       | 8           |
| 500 mg               |       | <0,25 |       | <0,25 |       |       | 9           |
| 500 mg               |       |       |       | <0,25 |       |       | 10          |
| 500 mg               | <0,25 | <0,25 | <0,25 | <0,25 |       |       | 11          |
| 500 mg               | <0,25 | <0,25 | 0,75  | <0,25 |       |       | 12          |
| 500 mg               | <0,25 | <0,25 | <0,25 | <0,25 |       |       | 13          |
| 500 mg               | <0,25 | <0,25 |       |       |       |       | 14          |
| 500 mg               |       |       | <0,25 |       |       | <0,25 | 15          |
| 500 mg               |       |       |       |       | <0,25 |       | 16          |
| 500 mg               |       |       |       |       |       |       | 17          |
| 500 mg               |       |       |       |       | 0,37  |       | 18          |
| 750 mg               | 1,5   | <0,25 | <0,25 |       |       |       | 19          |
| 750 mg               | 0,75  | <0,25 | <0,25 |       |       |       | 20          |
| <hr/>                |       |       |       |       |       |       |             |
| Verabfolgte<br>Menge | 7 h   | 8 h   | 9 h   | 12 h  |       |       | Lfd.<br>Nr. |
| 500 mg               |       | <0,25 |       |       |       |       | 10          |
| 500 mg               | <0,25 |       |       |       |       |       | 16          |
| 500 mg               |       | <0,25 | <0,25 |       |       |       | 17          |
| 500 mg               | <0,25 |       |       |       |       |       | 18          |

Wie aus der Tabelle 5 hervorgeht, stellten wir nach rektaler Applikation von 250 mg keine messbaren Tetracyclin-Blutspiegel fest. Nach Applikation von 500 mg war ebenfalls in 14 von 17 Untersuchungen im Blut kein Tetracyclin nachweisbar. Nur bei 3 Untersuchungen konnte ein Tetracyclin-gehalt des Blutes ermittelt werden, und zwar fanden wir 2 mal 0,37  $\gamma$ /ml und einmal 0,75  $\gamma$ /ml. Dabei lag das Optimum des Blutspiegels 3 - 5 Stunden nach der Applikation. Nach der Verabfolgung von 750 mg wurden eigentümlicherweise nur 1 Stunde nach der Gabe Blutspiegel von 1,5  $\gamma$ /ml beobachtet. Diese Ergebnisse des Reihenverdünungstestes werden durch die Ergebnisse des Diffusionstestes bestätigt, wie es aus folgender Tabelle hervorgeht.

Tabelle 6: Serumkonzentrationen ( $\gamma$ /ml) nach rektaler Zufuhr von Tetr. P in verschiedenen Dosen  
Ergebnisse des Diffusionstestes

| Verabfolgte<br>Menge | 1 h   | 2 h   | 3 h   | 4 h   | 5 h   | 6 h | 7 h | Lfd.<br>Nr. |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|-------------|
| 250 mg               | <0,25 |       | <0,25 |       | <0,25 |     |     | 1           |
| 500 mg               |       | <0,25 |       | <0,25 |       |     |     | 2           |
| 500 mg               |       |       | <0,25 |       | <0,25 |     |     | 3           |
| 500 mg               | <0,25 |       | <0,25 |       |       |     |     | 4           |
| 500 mg               | <0,25 | <0,25 |       |       |       |     |     | 5           |
| 500 mg               | <0,25 |       | <0,25 |       |       |     |     | 6           |
| 500 mg               | <0,25 |       | <0,25 |       |       |     |     | 7           |
| 500 mg               | <0,25 |       |       |       | <0,25 |     |     | 8           |
| 500 mg               |       | <0,25 |       | <0,25 |       |     |     | 9           |

Fortsetzung Tabelle 6

| Verab-<br>folgte<br>Menge | 1 h   | 2 h   | 3 h   | 4 h   | 5 h   | 6 h   | 7 h   | Lfd.<br>Nr. |
|---------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------|
| 500 mg                    |       |       |       | <0,25 |       |       |       | 10          |
| 500 mg                    | <0,25 | <0,25 | <0,25 | <0,25 |       |       |       | 11          |
| 500 mg                    | <0,25 | <0,25 | <0,25 | <0,25 |       |       |       | 12          |
| 500 mg                    | <0,25 | <0,25 | <0,25 | <0,25 |       |       |       | 13          |
| 500 mg                    | <0,25 | <0,25 |       |       |       |       |       | 14          |
| 500 mg                    |       |       | <0,25 |       |       | <0,25 |       | 15          |
| 500 mg                    |       |       |       |       | <0,25 |       | <0,25 | 16          |
| 500 mg                    |       |       |       |       |       |       |       | 17          |
| 500 mg                    |       |       |       |       | <0,25 |       | <0,25 | 18          |
| 750 mg                    | 1,25  | <0,25 | <0,25 |       |       |       |       | 19          |
| 750 mg                    | 0,72  | <0,25 | <0,25 |       |       |       |       | 20          |
| <hr/>                     |       |       |       |       |       |       |       |             |
| Verab-<br>folgte<br>Menge | 8 h   | 9 h   | 10 h  |       |       |       |       | Lfd.<br>Nr. |
| 500 mg                    | <0,25 |       |       |       |       |       |       | 10          |
| 500 mg                    | <0,25 | <0,25 |       |       |       |       |       | 17          |

Die Ergebnisse der Tabelle 6 besagen, dass Tetracyclin-Blutkonzentrationen nach rektaler Applikation von 250 mg und 500 mg mit Hilfe des Diffusionstestes nicht festgestellt werden konnten. Diese Ergebnisse bedeuten, dass die Blutkonzentrationen in diesen Untersuchungen nicht über 0,25  $\gamma$ /ml lagen. Nach rektaler Applikation von

750 mg dagegen traten eine Stunde nach der Verabreichung Blutspiegelwerte von 1,25  $\gamma$ /ml auf, was die Ergebnisse des Verdünnungstestes bestätigte.

Diese Resultate bedeuten, dass nach rektaler Applikation von Tetracyclin einschliesslich Tetr. P diese nicht in nennenswerter Weise im Blut erscheinen. Das kann nun einerseits bedeuten, dass die rektale Gabe von Tetr. P überhaupt sinnlos ist. Andererseits kann es aber auch dann, wenn lokal, im Stuhl bzw. im Urin, ein höherer Spiegel feststellbar ist, ein günstiges Zeichen sein, weil dann mit der rektalen Applikation eine lokale Therapie von Darm, Blase oder anderen Organen im kleinen Becken möglich würde, ohne dass die Nachteile eines Antibiotikums über den Gesamtorganismus in Kauf genommen werden müssten. Um diese Frage nun zu klären, untersuchten wir die Ausscheidung nach rektaler Applikation von Tetr. P im Urin.

b) Exkretionsverhältnisse von Tetracyclin P nach rektaler  
Applikation (Urinspiegel)

Tabelle 7: Tetr.-Konzentrationen (γ/ml) im Urin nach  
rektaler Zufuhr von Tetr. P

A) Ergebnisse des Reihenverdünungstestes

| Verab-<br>folgte<br>Menge | 1 h | 2 h  | 3 h  | 4 h  | 5 h  | 6 h | 7 h  | 8 h | 9 h  | 12 h |
|---------------------------|-----|------|------|------|------|-----|------|-----|------|------|
| 500 mg                    |     | 6,25 |      | 6,0  |      | 3,6 |      |     |      |      |
| 500 mg                    |     |      |      |      | 6,0  |     | 15,0 |     | 1,8  |      |
| 500 mg                    |     |      | 0,36 |      | 12,5 |     |      |     |      |      |
| 500 mg                    |     | 1,8  |      | 12,5 |      |     |      |     |      |      |
| 500 mg                    |     |      |      | 12,5 |      | 6,0 |      | 2,0 |      |      |
| 500 mg                    |     | 12,5 |      | 1,85 |      | 1,2 |      | 1,2 |      |      |
| 500 mg                    | 1,2 |      | 15,5 |      | 10,5 |     |      |     |      |      |
| 500 mg                    |     |      |      |      | 1,5  |     | 1,5  |     |      |      |
| 500 mg                    |     |      |      |      | 1,7  |     | 1,1  |     | 0,48 |      |

B) Ergebnisse des Diffusionstestes

| Verab-<br>folgte<br>Menge | 1 h    | 2 h     | 3 h     | 4 h     | 5 h     | 6 h    | 7 h     | 8 h | 9 h    | 12 h |
|---------------------------|--------|---------|---------|---------|---------|--------|---------|-----|--------|------|
| 500 mg                    |        | ca.6,0  |         | ca.6,0  |         | ca.3,0 |         |     |        |      |
| 500 mg                    |        |         |         |         | ca.6,0  |        | ca.15,0 |     | ca.1,8 |      |
| 500 mg                    |        |         | 0,3     |         | "12,0   |        |         |     |        |      |
| 500 mg                    |        | 1,8     |         | ca.12,0 |         |        |         |     |        |      |
| 500 mg                    |        |         | "       | 12,0    | ca.6,0  |        | ca.2,0  |     |        |      |
| 500 mg                    |        | ca.12,0 |         | 1,8     |         | 1,2    |         |     |        |      |
| 500 mg                    | ca.1,0 |         | ca.15,0 |         | ca.10,0 |        |         |     |        |      |
| 500 mg                    |        |         |         |         | 1,5     |        | 1,5     |     |        |      |
| 500 mg                    |        |         |         |         | 1,7     |        | 1,1     |     | 0,4    |      |

A) Ergebnisse des Reihenverdünningstestes

Wie aus der Tabelle 7 hervorgeht, erscheint das Tetracyclin P nach rektaler Applikation von 500 mg in Konzentrationen bis zu 15,0  $\gamma$ /ml im Urin. Die Ausscheidung des Tetracyclins nach dieser Applikationsform im Urin begann etwa 1 - 2 Stunden nach den Versuchen. Die höchsten Konzentrationen wurden während 3 - 6 Stunden nach der Gabe beobachtet. So war bei einem Patienten 3 Stunden nach der Applikation bereits Tetracyclin in einer Konzentration von 15,5  $\gamma$ /ml im Urin ausgeschieden worden. Nach 5 Stunden fanden wir Spitzenkonzentrationen bis zu 12,5  $\gamma$ /ml und nach 6 Stunden Werte von 6,0  $\gamma$  Tetracyclin/ml Urin. Messbare Urinkonzentrationen waren bis zu 9 Stunden feststellbar, während 12 Stunden nach der Applikation Tetracyclin im Urin nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte.

B) Ergebnisse des Diffusionstestes

Diese Ergebnisse entsprechen in etwa denen, die wir beim Reihenverdünningstest erhalten haben.

#### IV. DISKUSSION

Die perorale Applikation von Tetracyclin führt zu einer Störung der Darmflora, die sich in den unterschiedlichsten Krankheitsbildern äussern kann. Sie bedingt ferner nicht nur eine Ansiedlung resistenter Keime im Darm, sondern auch auf der Haut und den Schleimhäuten des Nasen-Rachenraumes und der Atemwege. Sie stösst ferner bei Kleinkindern häufig auf Schwierigkeiten.

Die iv.-Applikation von Tetracyclin führt zu hohen Konzentrationen im Blut und damit im gesamten Organismus und es kommt deshalb ebenfalls zur Entwicklung resistenter Keime auf der Haut und den Schleimhäuten und in etwas geringerem Ausmass als nach po.-Applikation auch im Darm.

Die gleiche Resistenzentwicklung findet sich auch nach im.-Verabfolgung.

Diese Nachteile der bisher bekannten Applikationsformen von Tetracyclin veranlassten uns, die rektale Anwendungsweise zu überprüfen, wobei wir das Tetracyclin P verwendeten, welches nach Literaturangaben bessere Resorptions- und Diffusionsverhältnisse besitzen soll. Über die rektale Resorption liegt in der Literatur nur der Bericht von Maynard, Prigot und Andriola vor, die für ihre Untersuchungen aber das normale Tetracyclin verwendet hatten. Nach diesen Autoren wird Tetracyclin nur geringfügig resorbiert, aber es wurde bereits festgestellt, dass es trotz fehlender Blutspiegelwerte im

Urin erscheint.

Nach unseren Untersuchungsergebnissen wird mit der rektalen Applikation von Tetracyclin P ein messbarer Blutspiegel nur gelegentlich erzielt. In 20 Untersuchungen fanden wir nach Gabe von 250 mg und 500 mg durchschnittlich Tetracyclinkonzentrationen unter 0,25  $\gamma$ /ml. Erst nach Applikation von 750 mg erzielten wir, allerdings nur 1 Stunde nach Verabreichung, Blutspiegelwerte bis zu 1,5  $\gamma$ /ml.

Diesen niedrigen Blutspiegelwerten stand aber eine ungewöhnlich gute Ausscheidung des Tetracyclin P im Urin gegenüber. Wir fanden nach rektaler Applikation von 500 mg des Antibiotikums bereits nach 2 Stunden Urinspiegelwerte von 1,8 - 12,5  $\gamma$ /ml. Der höchste Wert mit 15,5  $\gamma$ /ml wurde nach 3 Stunden gemessen. Die Urinspiegel hielten 9 Stunden nach der Applikation an.

Unsere Ergebnisse lassen die rektale Tetracyclin P-Applikation als brauchbar für die Behandlung von Infektionen der ableitenden Harnwege erscheinen. Der Vorteil dieser Applikation liegt gerade in den fehlenden Blutspiegelwerten, die eine Resistenzentwicklung im Darm, auf der Haut und den Schleimhäuten als unmöglich erscheinen lassen. Dennoch müssten die gefundenen Urinkonzentrationen ausreichen, um einen lokalen Effekt bei Infektionen der ableitenden Harnwege zu erzielen, was allerdings durch die klinische Überprüfung bestätigt werden muss.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

An 20 Patienten haben wir die Blut- und an 9 Patienten die Urinspiegel nach rektaler Applikation von Tetracyclin P geprüft. Die Untersuchungen ergaben, dass nach rektaler Verabreichung von 250 mg und 500 mg Tetracyclin P keine therapeutisch ausreichenden Blutspiegel erzielt werden konnten. Dagegen wurden nach rektaler Gabe von 750 mg messbare Blutspiegel gesehen, die aber nur 1 Stunde nach der Applikation anhielten.

Im Urin dagegen trat das rektal applizierte Tetracyclin P in erheblich höheren Konzentrationen auf, und zwar fanden wir nach der Verabfolgung von 500 mg des Antibiotikums Werte bis zu 15,5  $\gamma$ /ml. Therapeutisch ausreichende Urinspiegel hielten 9 Stunden nach der Applikation an.

Diese Untersuchungsergebnisse lassen die rektale Anwendungsweise von Tetracyclin P bei Infektionen der ableitenden Harnwege als vorteilhaft erscheinen. Der besondere Vorteil dieser Anwendungsweise ist darin zu sehen, dass infolge fehlender Blutspiegel es nicht zur Bildung von resistenten Keimen im Darm, auf der Haut und den Schleimhäuten kommen kann.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) Boothe, J. J. u. Mitarb. :J.Am.Chem.Soc. 1953, 75:4621
- 2.) Büchi, J. u. Perlia, X. :Antibiotica et Chemotherapia  
1958, S. 113
- 3.) Conover, L. H. u. Mitarb. :J.Am.Chem.Soc. 1953, 75:4622
- 4.) Cronk, G.A. u. Naumann,D.E.:Antibiot.Medicine & Clin.  
Therapy IV, 1957, S. 166
- 5.) Cronk, G.A., Naumann, D.E.  
und Casson, K. :Antibiot.Annual 1957/58,S.397
- 6.) Dickison, H.L., Cronk,G.A.  
und Mann, C.H. :Antibiot.Annual 1954/55,S.659
- 7.) Dickison, Cronk u. Mann : " " 1955/56,S.349
- 8.) Diehl, W. und Marx, H. :Die Medizinische 1954/39
- 9.) Dimmling, T., Holle, F.  
u. Carstensen, G. :Ärztl. Forschung 1955, 9:565
- 10.) Dimmling, T. und  
Carstensen, G. : " " 1956, 10:51
- 11.) Dorner, G. u. Lammers,Th. :Der Hautarzt 1951, 2:261 u.308
- 12.) Dorner, G. u. Lammers,Th. :Deutsche Med. Rundschau 1949  
H. Nr. 14
- 13.) Fuchs, G. u. Kämmerer, H. :Med. Klinik 1959, S. 260
- 14.) Gocke, T.M., Wells, E.B.,  
Collins, H.S. u. Finland,M.:J.Lab.Clin.Med. 1950, 36:100
- 15.) Gourevitch, A., Misiek, M.  
und Lein, J. :Antibiotics a. Chemoth. 1955,  
S. 448
- 16.) Gros, H. :Die Medizinische 1954/39
- 17.) Grüner, J. M. :Geburtshilfe und Frauenheilk.  
1955, 15:354

- 18.) Gsell, O. u. Kesselring, F. :Schweiz.med.Wochenschrift  
1955/30
- 19.) Herrell, W.E., Heilmann, F.R.:Proc. Staff Mayo Clin. 1949,  
24:157
- 20.) Kaplan, M.A. u. Mitarb. :Antibiot.Medicine & Clinic.  
Therapy IV, 1957, S. 99
- 21.) Kent, B., Shoemaker, E.H.,  
Townsend, E.S., Benett, B.,  
Yow, E.M. :Antibiot.Ann. 1954-55:632
- 22.) Kölbl, H. u. Schirmer, H. :Deutsch. med. Wochenschrift  
1956, S. 411
- 23.) Mann, C.H., Bunn, P.A.  
u. Mitarb. :Antibiot.Annual 1954/55,  
S. 637
- 24.) Maynard, A.de L., Andriola,  
Prigot, A. :Antibiot.Annual 1953-54:102
- 25.) Maynard, Prigot u. Andriola : " " 1954-55:655
- 26.) Milberg, M.B., Kamhi, B.,  
Banowitch, M.M. :Antibiot.a.Chemoth. 1954,  
4:1086
- 27.) Minieri, P.P. u. Mitarb. :Antibiot.Annual 1953/54:81
- 28.) Portnoy, B., Draper, T.  
u. Wehrle, P.F. :Antibiot.Annual 1957/58,  
S. 386
- 29.) Preisler, O. u. Kaufmann, R.:Med. Klin. 1958, S. 1658
- 30.) Putnam, L.E., Hendricks, F.D.  
u. Welch, H. :Antibiot. Annual 1953/54,  
S.88  
Antibiotics a. Chemoth. 1953,  
3:1183

- 31.) Putnam, L. E., Hendricks,  
F.D. u. Welch, St. :Antibiot.Annual 1953/54,S.92
- 32.) Reedy, R.J., Randall,W.A.,  
Welch, H. :Antibiotics a.Chemoth. 4,  
1954, S. 741
- 33.) Reedy, Randall und Welch :Antibiotics a.Chemoth. 5,  
1955, S. 115
- 34.) Schwarzer, J. u. Mitarb. :J. Pediat. 1954, 45:285
- 35.) Strauch, D. u. Koch, E. :Münch. med. Wochenschr.  
1958, S. 668
- 36.) Trafton, H.M., Lind, H.E. :Antibiotics a.Chemoth. 4,  
1954, S. 697
- 37.) Vonderbank, H. :Arzneimittel-Forschung 1956,  
6. Beiheft
- 38.) Waddington, W.S. und  
Mitarbeiter :Am.J.Med.Sci. 1954, 228:164
- 39.) Walter u. Heilmeyer :Antibiotika-Fibel  
Thieme-Verlag, Stuttgart 1954
- 40.) Welch, H. :Ann.New York Acad.Sci. 1950,  
53:253
- 41.) Welch, H. :Princ.a.Practice of Anti-  
biotic Therapy, Med.  
Encyclopedia, Inc. Nwe  
York 1954 a
- 42.) Wood, W.S., Kipnis, G.G. :Antibiot.Annual 1953-54:98



Herrn Professor Dr. Theo L a m m e r s sage ich für die Überlassung des Themas und für die wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Untersuchungen meinen ergebensten Dank.

Ferner danke ich den Ärzten der Hals-Nasen-Ohren-Klinik, die mir Patienten für meine Versuche zur Verfügung stellten.

Verbindlichsten Dank möchte ich auch der Firma Boehringer, Ingelheim für ihre freundliche Hilfe bei der Literaturbeschaffung aussprechen.



## Lebenslauf

Am 29. 12. 1930 wurde ich in Mannheim, als Tochter des Diplom-Volkswirtes Dr. Theo Magin und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Weick, geboren.

In Eppstein /Pfalz besuchte ich 4 Jahre die Volksschule, danach die sechsklassige Mädchenoberschule in Frankenthal. Von 1947 - 1950 war ich Schülerin der Städt. Mädchenoberrealschule in Ludwigshafen und legte hier 1950 die Reifeprüfung ab.

Von 1951 - 1954 arbeitete ich als kaufmännische Angestellte in der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik, Ludwigshafen /Rhein.

Mein Studium begann ich im WS 1954/55 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz und legte nach dem WS 1955/56 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Am 17. Juli 1959 bestand ich vor dem Prüfungsausschuss in Mainz mein zahnärztliches Staatsexamen mit der Note "gut".

Vom 15. 9. 1959 - 31. 12. 1959 arbeitete ich an der Zahn-, Mund- und Kieferklinik in Mainz als Volontärassistentin und setzte danach die Arbeit an meiner Dissertation fort.





